



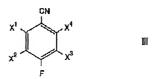




Include in patent order

Π

MicroPatent® Worldwide PatSearch: Record 1 of 1



Family Lookup

JP2000327629

PHENYLACETIC ACID DERIVATIVE, BENZONITRILE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

NIPPON SHOKUBAI CO LTD Inventor(s): ;IKENO IKUYO

Application No. 11136708, Filed 19990518, Published 20001128

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a novel compound that is useful as medicines, antimicrobial agents, agrochemicals or their intermediates.

SOLUTION: This compound is represented by formula I (X1-X4 are each H, a halogen or the like), typically 2-(4-carboxy-2.3- difluorophenyl)acetic acid. The compound of formula I is prepared by allowing an acid catalyst (for example, sulfuric acid) to act on a benzonitrile derivative of formula II [R1 and R2 are each cyano group, COOR3 (R3 is an alkyl group)], for example, 2-(4- cyano-2,3difluorophenyl)malonic dimethyl ester in an amount of the catalyst of 0. 01-50 moles per mole of the benzonitrile derivative in a solvent at 0-300°C. The benzonitrile derivative is obtained by reaction of a compound of formula III (for example, pentafluorobenzo-nitrile) with a compound of the formula: R2-CH2R1 (for example, malonic dimethyl ester) in the presence of a basic compound, for example, an alkali metal hydroxide (potassium carbonate) at 0-200°C.

Int'l Class: C07C06372 B01J02706 B01J03104 C07C25330 C07C25551 C07C25554 C07C25557 C07B06100

MicroPatent Reference Number: 001745781

COPYRIGHT: (C) 2000 JPO









For further information, please contact: Technical Support | Billing | Sales | General Information

(19)日本国特許庁 (JP)

en contra se

(51) Int C17

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号 特開2000-327629 (P2000-327629A)

(43)公開日 平成12年11月28日(2000.11.28)

審查請求 -136708 5月18日(1999. 5. 18)	F I
-136708	31/04 X C 0 7 C 253/30 255/51 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁)
-136708	C 0 7 C 253/50 255/51 未請求 前求項の数 9 OL (全 8 頁)
-136708	255/51 未謝求 前求項の数 9 OL (全 8 頁)
-136708	未請求 請求項の数 9 OL (全 8 頁)
-136708	(71)出額人 000004628 株式会社日本触媒 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番15
	株式会社日本触媒 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番15
5月18日 (1999. 5. 18)	大阪府大阪市中央区高麗橋 4丁目1番1号
5月18日 (1999. 5. 18)	
	(72)発明者 池野 育代
	大阪府吹田市西御旅町 5 番 8 号 株式会社
	日本触媒内
	Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC24 AC46
	BAO2 BAO6 BAG6 BAG9 BD70
	BJ50 BM30 BM71 BS10 BS30
	QN30
	4H039 CA11 CA65 CD20 CD40 CD50

(54) [発明の名称] フェニル酢酸誘導体、ペンゾニトリル誘導体、およびその製造方法

(57)【要約】

【課題】 一般式(1): 【化1】

(X¹~X¹:水業原子、ハロゲン原子、アルキル基また はアルコキシル基)で表されるフェニル酢酸誘導体、一 般式(2): 【化2】

 $(X^1 \sim X^4 : 上記と同一、<math>R^1 \sim R^2 : シアノ基またはC$ OOR 3 (R^3 :アルキル基))で表されるベンゾニトリル誘導体(A)、一般式(3): 【化3】

 $(X^1 \sim X^1 : 上記と同一)$ で表されるベンゾニトリル誘導体(B)、およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式(4):

【化4】

☆. •

と一般式(5):

DH₂ — R³

で表される化合物とを塩基性化合物の存在下に反応させてベンゾニトリル誘導体(A)を散触媒の存在下に反応させてフェール都能誘導体を製造する、また、このベンゾニトリル誘導体(A)を散触媒の存在下に反応させて一般式(3)のベンゾニトリル誘導体(B)を整造し、さらにこのベンゾニトリル誘導体(B)を乾触媒の存在下に反応させてルが、よりル誘導体(B)を軽速したさらに反応させてフェニル都能誘導体と製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1): 【化1】

CH₂COOH

(式中、X1~X1はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表されるフェニル酢酸誘導体。

【請求項2】 一般式(2):

【化2】 CN

(式中、Xi~Xiはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基であり、Ri~Riはそれぞれ独立してシアノ基またはCOOR^o(こで、Riはアルキル基である)である)で表されるベンゾニトリル誘導体(A)。

【請求項3】 一般式(4):

【化3】

(式中、X¹へX¹はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表される化合物と一般式(5):

【化4】

$$CH_2 - R^1$$

$$\downarrow \qquad \qquad (5)$$

(式中、R1〜R1はそれぞれ独立してシアノ基またはC OOR3 (ここで、R3はアルキル基である)である)で 表される化合物とを塩基性化合物の存在下に反応させる ことを特徴とする請求項2のベンゾニトリル誘導体 (A)の製造方法。

【請求項4】 請求項2のベンゾニトリル誘導体(A) を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする請求項 1のフェニル酢酸誘導体の製造方法。 【請求項5】 一般式(3):

(式中、X1~X1はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表されるペンゾニトリル誘導体(B)。

【請求項6】 請求項2のペンゾニトリル誘導体(A) を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする請求項 5のペンゾニトリル誘導体(B)の製造方法。

【請求項7】 請求項5のベンゾニトリル誘導体(B) を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする請求項 1のフェニル酢酸誘導体の製造方法。

【請求項8】 一般式(4):

【化6】

$$\begin{array}{c}
X^1 \\
X^2 \\
X^3
\end{array}$$
(4)

(式中、X1〜X1はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表される化合物と一般式(5):

【化7】

$$\begin{array}{ccc}
CH_2 - R^1 & & \\
I & & \\
R^2 & & \\
\end{array}$$
(5)

(式中、RI〜R-Rはそれぞれ独立してシアノ基またはC OOR® (ここで、PRはアルギル基である)である)である。 表される化合地の左右下に反応させて 請求項2のベンゾニトリル誘導体(A)を製造し、次い でこのベンゾニトリル誘導体(A)を製造し、次い でこのベンゾニトリル誘導体(A)を散速域の存在下に 反応させることを特徴とする請求項1のフェニル番散誘 導体の製造方法。

【請求項9】 一般式(4):

【化8】

(式中、X1~X1はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表される化合物と一般式(5):

【化9】

$$\begin{array}{c}
CH_2 - R^1 \\
I \\
R^2
\end{array}$$
(5)

(式中 R1~R2はそれぞれ独立してシアノ基またはC OOR3 (ここで、R3はアルキル基である) である) で 表される化合物とを塩基件化合物の存在下に反応させて 請求項2のベンゾニトリル誘導体(A)を製造し、次い でこのベンゾニトリル誘導体 (A)を酸触媒の存在下に 反応させることを特徴とする請求項5のベンゾニトリル 誘導体(B)の製造方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明はフェニル酢酸誘導 体 ベンゾニトリル誘導体およびその製造方法、詳しく は2-(4-カルボキシ-2,3,5,6-テトラフル オロフェニル) 酢酸などに代表される新規なフェニル酢 酸該導体、2-(4-シアノ-2,3,5,6-テトラ フルオロフェニル) マロン酸ジエチル、2-(4-シア ノー2、3、5、6-テトラフルオロフェニル) 酢酸な どに代表される新規なベンゾニトリル誘導体、およびこ れら化合物の製造方法に関する。

[0002]

【従来の技術】後記の一般式(1)、(2)および (3)で表される化合物は、その構造から、医薬品、抗 菌剤、農薬などとして、あるいは医薬品、抗菌剤、農薬 などを製造するための中間体などとして利用されること が期待されるものである。これら化合物はいまだ知られ ていない新規な物質である。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】本発明は新規な化学物 質およびその製造方法を提供することを目的とする。 [0004]

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式

- (1):[0005]
- 【化10】

$$X^1$$
 X^2
 X^3
 X^3
 X^4
 X^3
 X^4
 X^3
 X^4
 X^3
 X^4
 X^4

【0006】(式中、X1~X1はそれぞれ独立して水素 原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基 である)で表されるフェニル酢酸誘導体である。

[0008]

【化11】

$$X^1$$
 X^2
 $CH-R^1$
 R^2
 R^2
 (2)

【0009】(式中、X1~X1はそれぞれ独立して水器 原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基 であり、R1~R2はそれぞれ独立してシアノ基またはC OOR® (ここで、R®はアルキル基である)である)で 表されるベンゾニトリル誘導体(A)である。

【0010】また、本発明は、一般式(4):

[0011] [4:12]

$$X^1$$
 X^2
 X^3
 X^3
 X^4
 X^3

【0012】(式中、X1~X1は上記と同一である)で 表される化合物と一般式(5):

[0013]

【化13】

$$CH_2 - R^1$$

$$\downarrow \qquad \qquad (5)$$

【0014】(式中、R1~R2は上記と同一である)で 表される化合物とを塩基性化合物の存在下に反応させる ことを特徴とする上記一般式(2)のベンゾニトリル誘 導体(A)の製造方法である。

【0015】また、本発明は、上記一般式(2)のベン ゾニトリル誘導体(A)を酸触媒の存在下に反応させる ことを特徴とする上記一般式(1)のフェニル酢酸誘導 体の製造方法である。

【0016】また、本発明は、一般式(3):

[0017] 【化14】

【0018】(式中、X1~X1は上記と同一である)で 表されるベンゾニトリル誘導体(B)である。

【0019】また、本発明は、上記一般式(2)で表さ れるベンゾニトリル誘導体 (A)を酸触媒の存在下に反 応させることを特徴とする上記一般式(3)のベンゾニ トリル誘導体(B)の製造方法である。

【0020】また、本発明は、上記一般式(2)のベン ゾニトリル誘導体(B)を酸触媒の存在下に反応させる ことを特徴とする上記一般式(1)のフェニル酢酸誘導 体の製造方法である。

【0021】また、本発明は、上記一般式(4)で表さ れる化合物と一般式(5)で表される化合物とを塩基性 化合物の存在下に反応させて上記一般式 (2)のベンゾ ニトリル誘導体(A)を製造し、次いでこのベンゾニト リル誘導体(A)を酸触媒の存在下に反応させることを 特徴とする上記一般式(1)のフェニル酢酸誘導体の製 造方法である。

【0022】さらに、本発明は、上記一般式(4)で表 される化合物と一般式(5)で表される化合物とを塩基 性化合物の存在下に反応させて上記一般式(2)のベン ゾニトリル誘導体 (A) を製造し、次いでこのベンゾニ トリル誘導体(A)を酸触媒の存在下に反応させること を特徴とする上記一般式(3)のベンゾニトリル誘導体 (B) の製造方法である。

[0023]

【発明の実施の形態】本発明のフェニル酢酸誘導体は一 般式(1)で表されるものであり、一般式(1)におい て、X1~X1はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原 子、アルキル基またはアルコキシル基である。ハロゲン 原子としてはフッ素原子が好ましい。また、アルキル基 およびアルコキシル基としては、それぞれ、炭素数1~ 6のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-ア ロビル基、イソプロビル基、カーブチル基、イソブチル 基および tーブチル基)、および炭素数 1~6のアルコ キシル基 (例えば、メトキシ基、エトキシ基、 n-プロ ポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブ トキシ基および t - ブトキシ基) が好ましい。なかで

も、X1~X1のうち少なくとも一つがフッ素原子である 化合物が好ましい。一般式(1)で表されるフェニル酢 酸誘導体の代表例を挙げると次のとおりである。

【0024】2-(4-カルボキシ-2,3-ジフルオ ロフェニル) 酢酸

2-(4-カルボキシ-2,5-ジフルオロフェニル) 酢酸

2-(4-カルボキシ-2,6-ジフルオロフェニル) 酢酸

2-(4-カルボキシ-2,3,5-トリフルオロフェ ニル) 酢酸

2-(4-カルボキシ-2,3,6-トリフルオロフェ ニル) 酢酸

2-(4-カルボキシ-3-メチル-2,5,6-トリ フルオロフェニル) 酢酸

2-(4-カルボキシ-3-メトキシ-2, 5, 6-ト リフルオロフェニル) 酢酸

2-(4-カルボキシー2,3,5,6-テトラフルオ ロフェニル) 酢酸

ベンゾニトリル誘導体(A)は一般式(2)で表される ものであり、この一般式(2)において、X1~X4は前 記と同意義であり、R1、R2はそれぞれ独立してシアノ 基またはCOOR3(ここで、R3はアルキル基である) である。アルキル基としては、炭素数1~6、特に炭素 数1~4のアルキル基が好ましい。なかでも、R1 R2 がともにCOOR3か、あるいはシアノ基である化合物 が好ましい。

【0025】一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘 導体(A)の代表例を挙げると次のとおりである。 【0026】2-(4-シアノ-2、3-ジフルオロフ ェニル) マロン酸ジメチル

2-(4-シアノ-2, 3-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジエチル

2-(4-シアノ-2,3-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジプロピル

2-(4-シアノ-2,3-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジイソプロピル

2-(4-シアノ-2,3-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジブチル

2-(4-シアノ-2,3-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジイソブチル

2-(4-シアノ-2, 3-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジセーブチル

2-(4-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジメチル

2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニル)マロ ン酸ジメチル

2~(4-シアノー2.3.5-トリフルオロフェニ ル) マロン酸ジメチル

2-(4-シアノ-2, 3, 6-トリフルオロフェニ ル) マロン酸ジメチル

2~(4-シアノ-3-メチル-2.5,6-トリフル オロフェニル) マロン酸ジメチル

2~(4-シアノ-3-メトキシ-2, 5, 6-トリフ ルオロフェニル) マロン酸ジメチル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフ ェニル) マロン酸ジメチル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフ ェニル) マロン酸ジエチル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフ ェニル) マロン酸ジプロピル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフ ェニル) マロン酸ジイソプロピル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフ ェニル) マロン酸ジブチル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフ ェニル) マロン酸ジイソブチル

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル) マロン酸ジセーブチル

一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体(A)は 前記の一般式(4)で表される化合物と一般式(5)で 表される化合物とを堪基性化合物の存在下に反応させる ことにより得られる。

【0028】一般式(4)の化合物の代表例を挙げると次のとおりである。

【0029】2,3,4-トリフルオロベンゾニトリル 2,4,5-トリフルオロベンゾニトリル

3, 4, 5-トリフルオロベンゾニトリル

2, 3, 4, 5ーテトラフルオロベンゾニトリル

2, 3, 4, 6-テトラフルオロベンゾニトリル

2-メチル-3, 4, 5, 6-テトラフルオロベンゾニトリル

2-メトキシー3, 4, 5, 6-テトラフルオロベンゾ ニトリル

ペンタフルオロベンゾニトリル

これらのなかでも、ペンタフルオロベンゾニトリルが好 適に用いられる。

【0032】一般式(4)で表される化合物と一般式 (5)で表される化合物とを塩基性化合物の存在下に反 応させて一般式(2)で表されるペンゾニトリル誘導体 (A)を製造する。この塩基性化合物をしては、アルカ 力金属の水素化物、アルカリ土類金属の水素化物、アル カリ金属の皮腔塩、アルカリ土類金属の皮腔塩、アルカ リ金属のアルコラート、アルカリ土類金属のアルコラート、アミン類、環状アミン類おり送げ れる少なくとも一種を使用することができる。

【0033】塩基性化合物の代表例としては、水素化ナ トリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム、炭酸ナ トリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネ シウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラー ト、ナトリウムプロピラート、ナトリウムイソプロピラ ート、ナトリウムプチラート、ナトリウムイソブチラー ト、ナトリウムセーブチラート、カリウムメチラート、 カリウムエチラート、カリウムプロピラート、カリウム イソプロピラート、カリウムブチラート、カリウムイソ ブチラート、カリウム セーブチラート、マグネシウムメ チラート、マグネシウムエチラート、マグネシウムプロ ピラート、マグネシウムイソプロピラート、マグネシウ ムプチラート、マグネシウムイソプチラート、マグネシ ウムセーブチラート、カルシウムメチラート、カルシウ ムエチラート、カルシウムプロピラート、カルシウムイ ソプロピラート、カルシウムブチラート、カルシウムイ ソブチラート、カルシウムt-ブチラート、トリメチル アミン、トリエチルアミン、1-メチルピロリジン、1 -メチルピペリジン、1、4-ジメチルピペラジン、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン、1、8-ジアザビシク ロ[5,4,0]ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタンなどを挙げることができる。こ れらのうち、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナ トリウム、水素化カルシウム、ナトリウムメチラート、 ナトリウムエチラート、ナトリウムセーブチラート、カ リウムメチラート、カリウムエチラートおよびカリウム t-ブチラートが好適に用いられる。

【0034】上記反応の機構は必ずしも明らかではないが、例えば一般式(5)で表される化合物としてマロン酸ジエチルを、また塩基性化合物として更致カリウムを用いる場合、カリウムがマロン酸ジエチルのメチレン基の水薬原子と選換し、さらに一般式(4)の化合物のフッ素原子(パラ位)と置換して、フッ化カリウム(KF)として難脱しながら置板反応が進行するものと考えられている。なお、本発明はこのような理論的考察により販定されるものではない。

[0035] 塩基性化合物の使用量は、一般式(4)で 表される化合物1モルに対し、通常、0.1~10モル であり、辞ましくは0.5~1.5モルである。塩基性 化合物の不存在下では反応は進行せず、また10モル以 上を使用してもそれに見合った更なる収率の向上などは 得られない。

【0036】上記反応は、通常、有機溶媒中で行う。有機溶媒としては、いずれの有機溶媒も使用できるが、な

かでも非アロトン性極性有機溶媒が好適に用いられる、その代表例としては、N、N・ジメチルホルムアミド、N、N・ジメチルルンサッド、N・メチルとロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿素などを挙げることができる。なお、塩基性化合物としてアルコラートを用いる場合には、アルコール溶媒が好適に用いられる。その代表例としては、メタノール、エタノール、アロバノール、イソプロパノール、ブタノール、イソプロパノール、ブタノール、オソブタノール、モーブタノール、エチレングリコールなどを挙げることができる。

【0037】反応温度は、通常、0~200℃であり、 好ましくは20~100℃である。200℃を超える温度にすると分解が起こるおそれがある。

【0038】一般式(4)で表される化合物と一般式 (5)で表される化合物との割合については、通常、両 者を等モル量で反応させるが、必要に応じてその割合を 適宜変更してもよい。

【0039】反応終了後は、必要に応じて熱成する。反 応ないしは熱成終了後、反応落を冷却することにより反 応により副性きれたフッ化カリウムなどの副性物を折出 させた後、これら折出物をみ過して分離する。ろ液中に は一根式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体(A) が含まれているので、この名流をそのまま次の反応に供 しても、あるいはろ流から回収し、必要に応じて精製し た後、次の反応に供してもよい。

【0040】 系漆からの一般式(2)で表されるペンプ ニトリル誘導体(A)の回収、精製方法には特に制限は なく、例えば、ろ液をそのまま濃縮するか、あるいは内 容物を溶解し得る非水溶性溶媒を添加し、塩酸などの酸 からなる酸性水溶液で洗浄し、必要に応じて乾燥した 後、濃縮さればよい。もちろん、再結晶により化合物の 純度を高かることもできる。

【0041】一級式(1)で表されるフェール借飯誘導体は一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体(A)を競嫌域の存在下に反応させることにより得られる。この反応により、一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体(A)のシアノ基および「CHR!R:がか水分解・脱炭節をれて、それぞれ、COOHは変換される。この酸触媒としては、上記のような加水分解・脱炭節反応(一般に用いられている酸蛙媒を用いることができ、その代表例としては、硫酸、塩酸、硝酸、そ酸、前酸、メタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸などを挙げることができる。これらは単独でも、2種以上適宜混合して使用することもできる。これらのうち、硫酸が好適に用いられる。

【0042】酸触媒の使用量は、一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体(A)1モルに対し、通常、0.01~50モルであり、好ましくは0.1~20モルである。

【0043】上記反応は、通常、木および/または有機 溶媒中で行う。有機溶媒の代表例としては、N、N・ン メチルホルムアミド、N、N・ジメチルアとトアミド、 N・メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラ ヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿素などを挙 げることができる。

【0044】反応温度は、温常、0~300℃であり、 好ましくは50~200℃である。反応終了後は、必要 に応じて熟成する。反応ないしは熟成終了後、反応溶媒 が水の場合は、例えば、反応液を冷却することにより目 的物を折出させた後、ろ過によって回収する。得られた 化合物は、必要に応じて、水などで洗浄、精製してもよ い、あるいは、反応液に非水溶性溶媒を添加して目的物 を抽出し、抽出液を、必要に応じて水で洗浄し、乾燥し た後、濃縮すればよい。また、反応溶媒が有機溶媒の場 合は、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すれ ばよい。

【0045】本発明の一般式(1)で表されるフェニル 酢酸誘導体は、一般式(3)で表されるペンゾニトリル 誘導体(B)を酸触媒の存在下に反応させることによっ て得られる。

【0046】ベンゾニトリル誘導体 (B) は一般式

(3)で表されるものであり、この一般式 (3)において、X¹~X¹は前記と同意義である。

【0047】一般式(3)で表されるベンゾニトリル誘導体(B)の代表例を挙げると次のとおりである。

【0048】2-(4-シアノ-2, 3-ジフルオロフェニル) 酢酸

2- (4-シアノ-2、5-ジフルオロフェニル) 酢酸 2- (4-シアノ-2、6-ジフルオロフェニル) 酢酸 2- (4-シアノ-2、3、5-トリフルオロフェニ ル) 酢酸

2-(4-シアノ-2, 3, 6-トリフルオロフェニル) 酢酸

2-(4-シアノ-3-メチル-2, 5, 6-トリフルオロフェニル) 酢酸

2-(4-シアノ-3-メトキシ-2, 5, 6-トリフ ルオロフェニル) 酢酸

2-(4-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル) 酢酸

一般式(3)で表されるベンゾニトリル誘導体(B)は、一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体

(A)を酸触媒の存在下に反応させて得られる。この反 底により、一般式(2)で義されるベングニトリル持導 体(A)の一CHR「Riが加水分解・脱炭酸されてCH 2COOHに変換される。この酸触媒としては、上記の ような加水分解・脱炭酸反応に一般に用いられている酸 触媒を用いることができ、その代表例としては、硫酸、 温酸、硝酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、pートル エンスルホン酸などを挙げることができる。これらは単 独でも、2種以上適宜混合して使用することもできる。 これらのうち、塩酸が好適に用いられる。

【0049】酸触媒の使用量は、一般式(2)で表されるベンゾニトリル誘導体(A)1モルに対し、通常、0.01~50モルであり、好ましくは0.1~20モルである。

(0050)上記反応は、通常、水および/または有機 結集中で行う,有機溶媒の代表例としては、N、N・ジ メチルホルムアミド、N、N・ジメチルアセトアミド、 N・メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラ ヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿薬などを挙 げることができる。

【0051】反応温度は、通常、0~300℃であり、好ましくは50~200℃である。反応終打後は、必要 に応じて熟度する。反応ないしは熟成終了後、反応溶媒 が水の場合は、例えば、反応液を冷却することにより目 的物を折出させた後、3過によって回収する。得られた 化合物は、必要に応じて、水などで洗浄、精製してもよ い、あるいは、反応液に非水溶性溶媒を添加して目的物 を抽出し、抽出液を、必要に応じて水で洗浄し、乾燥し た後、濃縮すればよい。また、反応溶媒が有機溶媒の場 合は、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すれ ばよい。

【0052】次に、一般式(3)で表されるベンゾニト リル誘導体(B)から一般式(1)で表されるフェニル 酢酸誘導体の製造方法を説明する。

【0053】一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体は一般式(3)で表されるベンゾニトリル誘導体

(B)を散触域の存在下に反応させることにより得られる。この反応により、一般式(3)で表されるペンゾニ りルは誘揮体(B)のシアン基が加水分解されて、CO 〇日に変換される。この酸触媒としては、上記のような 加水分解反応に一般に用いられている酸触域を用いるこ とができ、その代表例としては、で酸、塩酸、硝酸、ギ酸 酸、箭酸、メタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸 などを挙げることができる。これらは単独でも、2種以 企業で置合して使用することもできる。これらのうち、 硫酸分解金に用いられる。

【0054】酸触媒の使用量は、一般式(3)で表されるペンパニトリル誘導体(B)1モルに対し、通常、0.01~50モルであり、好ましくは0.1~20モルである。

[0055]上記反応は、通常、水および/または有機 溶媒中で行う。有機溶媒の代表例としては、N、N・ジ メチルホルルプド、N、N・ジメチルアとトアミド、 Nーメチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラ ヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿素などを挙 げることができる。

【0056】反応温度は、通常、0~300℃であり、 好ましくは50~200℃である。反応終了後は、必要 に応じて熟成する。反応ないしは熟成終了後、反応落鎮 が水の場合は、例えば、反応液を治却することにより目 的物を折出させた後、み適によって回収する。得られた 化合物は、必要に応じて、水などで洗浄、精製してもよ い、あるいは、反応液に非水溶性溶媒を添加して目的等 を抽出し、抽記を、必要に応じて水で洗浄し、乾燥し た後、濃縮すればよい。また、反応溶媒が有機溶媒の場 合は、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すれば ばよい。

[0057] 一般式(1)、(2) および(3) で表されるフェニル指数誘導体、ベンゾニトリル誘導体(A) およびベンゾニトリル誘導体(B) は医薬品、抗菌剤をど、あるいはこれらの中間体として有用なものである。

・ 発明の効果 | 本発明の方法によれば、一般式(1)、(2) および(3)で表されるフェニル節酸誘導体、ベンバニトリル誘導体(A) およびベンゾニトリル誘導体(B) を簡便な方法により高収率で製造することができる。
[0059]

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に 説明する。

【0060】実施例1

ベベンゾニトリル誘導体(A)の製造>十分に凝棄置換した4つロフラスコに、フルオロベンゾニトリルとしてのベンタフルオロベンゾニトリル19.550ませ込み、ジメチルホルムアミド100mlを加え溶解させた。さらに、マロン酸ジエチル16.221g、塩基性化合物としての炭酸カリウム27.595gを仕込んだ、攪拌下62℃に加熱し、4時間反応させた。

[0062] $^{1}H-NMR$ (CDC13):1.29(6 H, t), 4.29(4H, q), 5.03(1H,

¹³F-NMR (CDC I₃) (標準物質:トリフルオロ 酢酸):-60.8(2F, m), -56.1(2F, m)

M/e=333 実施例2

ベベングニトリル誘導体(A)からフェニル酢酸誘導体の製造33つロフラスコに、実施例1で待ちれた2-インアノー2、3、5、6-デトラフルオロフェニル)マロン酸ジエチル29、805gと68%硫酸水溶 液215.46gとを仕込んだ。この混合物を撹拌下1 10℃に加熱し、8時間反応させた。

【0063】反応終了後数令し、水を加え、ジエチルエ テルで抽出した、抽出流に飽和炎酸水業十トリウム水 溶液を加え抽出した、水陽を1N-塩酸で酸性にし、ジ エチルエーテルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムを 乾燥した、硫酸ナトリウムを口別した後、ろ液を濃縮 し、結晶を13、7118号が、この結晶と9F-NM Rで分析したところ、2-(4-カルボキシー2、3、 5、6-デトラフルオロフェニル)酢酸が98、3%の 診摩で会まれていた。

【0064】1H-NMR(アセトン-d6):3.9 3(2H, s), 8.9(2H, b)

18F-NMR (アセトン-d6):-67.7(2F,m),-66.8(2F,m)

<ペンゾニトリル誘導体(A)からペンゾニトリル誘導体(B)の製造>3つ口フラスコに、実施例1で得られた2-(4-シアノ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)マロン酸ジエチル20、176g、酢酸2

フェニル)マロン酸ジエチル20.176g、酢酸24.466gおよび塩酸27.810gを仕込んだ。この混合物を撹拌下109℃に加熱し、溶媒を留去しなが63.5時間反応させた。

【0065】反応終了後放冷し、水を加え、ジイソプロ ビルエーテルで揺出した。抽出液を水で洗浄した後、硫 酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、ろ 液を濃縮して結晶を得た。この結晶にヘキサンを加え、 吸引ろ適し、ケーキを滅圧下乾燥したところ結晶を1 0.4998得た。この結晶を1⁸F-NMRで分析した ところ、2-(4ーシアノ-2,3,5,6-デトラフ ルオロフェニル) 酢酸が94.1%の純度で得られた。 【0066】¹H-NMR(アセトンーd6):3.9 9(2H,s),8.4-11(1H,b) ¹⁸F-NMR(アセトンーd6):-65.5(2F,m),-60.5(2F,m)

実施例4

ベベンバニトリル誘導体(B)からフェニル酢酸誘導体の製造>3つロフラスコに、2-(4-シア/-2。 3,5.6-テトラフルオロフェニル)酢穀2.150 gを、63%硫酸水溶液15.679gを仕込んだ。この混合物を撹拌下120℃に加熱し、4時間反応させ

m), -66.8(2F, m)

フロントページの続き

実施例3

(51) Int. C1.7	識別記号	FI	テーマコード(参考)
CO7C 255/54		C O 7 C 255/54	
255/57		255/57	
// CO7B 61/00	300	CO7B 61/00	300